



TITLE:

Cardiac sodium channel mutation  
associated with epinephrine-induced QT  
prolongation and sinus node dysfunction(  
Abstract\_要旨)

AUTHOR(S):

Jiarong, Chen

---

CITATION:

Jiarong, Chen. Cardiac sodium channel mutation associated with epinephrine-induced QT prolongation and sinus node dysfunction. 京都大学, 2016, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2016-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19609>

RIGHT:

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	陳 嘉蓉
論文題目	Cardiac sodium channel mutation associated with epinephrine-induced QT prolongation and sinus node dysfunction (エピネフリン誘発性QT延長及び洞結節機能不全に関連する心筋ナトリウムチャンネル遺伝子変異の解析)		
(論文内容の要旨)			
<p>先天性 QT 延長症候群 (long QT syndrome: LQT) は、心電図上の QT 間隔延長を特徴とし、多形性心室頻拍、心室細動による突然死を来す致死性不整脈疾患である。心臓イオンチャンネルやその結合蛋白などの遺伝子異常が原因とされており、現在までに 13 個の遺伝子異常が報告されている。頻度の多い LQT1-3 はそれぞれ <i>KCNQ1</i>、<i>KCNH2</i> (心臓 K<sup>+</sup>チャンネル遺伝子)、<i>SCN5A</i> (心臓 Na<sup>+</sup>チャンネル遺伝子) の遺伝子異常により引き起こされる。LQT1 は主に運動などのカテコラミンストレスで致死性不整脈を発症するのに対し、LQT3 は安静時または睡眠中に生じる特徴がある。</p> <p>一方、本研究は 2 回の失神歴があり、洞結節機能不全 (安静時心拍数 48 回/分、最大洞停止 5.9 秒) にエピネフリン誘発性 QT 延長 (安静時 QTc 385 ms、負荷時 QTc 609 ms) を認めた 24 歳男性患者において LQT 関連候補遺伝子の解析を施行したところ、<i>SCN5A</i> においてヘテロミスセンス変異 (c.6046G&gt;A, p.V2016M) を検出した。心臓 Na<sup>+</sup>チャンネルは、心筋細胞活動電位の第 1 相 (早期再分極) における内向き Na<sup>+</sup>電流を形成し、心臓の興奮・収縮に重要な役割を果たす。<i>SCN5A</i> 遺伝子異常により様々な遺伝性不整脈を生じることが知られており、機能亢進にて LQT3 や家族性心房細動を生じ、機能低下ではブルガダ症候群、特発性心室細動、房室ブロック、先天性洞不全症候群、拡張型心筋症などを引き起こし、それらのオーバーラップを生じる変異もある。本症例は、エピネフリン負荷にて QT 延長を呈する点が LQT3 としては非典型的であり、疾患発症メカニズムを調べるため、変異チャンネルの解析を施行した。方法として、このヒト胎児腎由来培養細胞 (HEK293 細胞) に野生型、または、変異型 <i>SCN5A</i> チャンネルを過剰発現させ、ホールセル・パッチクランプ法を用いた電気生理学的機能解析を行った。</p> <p>心臓 Na<sup>+</sup>チャンネル電流解析の結果、V2016M 変異型チャンネルでは、野生型に比べてピーク Na<sup>+</sup>電流が有意に減少する機能低下の所見を示し (野生型, 175.2±17.6 pA/pF; V2016M, 97.2±16.0 pA/pF; p&lt;0.01)、洞結節機能不全との関連が示唆された。次に、エピネフリン負荷による QT 延長と本変異の関連を調べるために、エピネフリン刺激により活性化される protein kinase A (PKA) 及び protein kinase C (PKC) の活性化剤 (8- (4-chlorophenylthio) -adenosine-3',5'-cyclic monophosphate (8-CPT-cAMP)、1-oleoyl-2-acetyl-sn-glycerol (OAG) を用いて心臓 Na<sup>+</sup>チャンネル電流に及ぼす影響を解析した。その結果、変異型チャンネルにおいて、PKA、PKC 刺激による Na<sup>+</sup>チャンネル不活性化の障害を認めた。また、LQT3 の主な原因とされる遅延 Na<sup>+</sup>電流を測定したところ、刺激前は野生型と変異型チャンネルで有意差を認めなかったが、PKA 刺激により、変異型チャンネルにおいて遅延 Na<sup>+</sup>電流の有意な増加を認めた (野生型, 0.07±0.01%; V2016M, 0.17±0.03%; p&lt;0.05)。これらの所見は、エピネフリン負荷による QT 延長という臨床所見と合致していた。変異型チャンネルのピーク Na<sup>+</sup>電流は、PKA、PKC 刺激下においても、野生型と比べ有意に</p>			

<p>減少したままであり、チャンネルの機能低下を示す所見であった。以上のことより、本症例で検出された変異型 <i>SCN5A</i> チャンネルは、心臓 Na<sup>+</sup>電流の機能亢進及び機能低下の両方を併せ持っており、患者におけるエピネフリン誘発性 QT 延長と洞結節機能不全がオーバーラップした臨床所見と関連している可能性が示唆された。</p> <p>本研究は、<i>SCN5A</i>-V2016M 変異が、運動またはエピネフリン負荷時の QT 延長を引き起こす新たな遺伝子異常である可能性を示した。また、一部の LQT3 症例において β 遮断薬が有効であることが報告されており、本研究結果は LQT3 の治療薬選択に関する新たな知見になり得ると考えられた。</p> <p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>本研究では、洞結節機能不全にエピネフリン誘発性 QT 延長を合併した患者において QT 延長症候群関連遺伝子の解析を行い、LQT3 の原因遺伝子である心筋ナトリウムチャンネル (<i>SCN5A</i>) のヘテロミスセンス変異 (V2016M) を検出した。パッチクランプ法を用いた電気生理学的解析の結果、変異型チャンネルでは、野生型に比べてピーク Na<sup>+</sup>電流が有意に減少する機能低下の所見を示し、洞結節機能不全との関連が示唆された。次に、エピネフリン刺激条件下で解析を行ったところ、変異型チャンネルでは、PKA、PKC 刺激により不活性化の障害がみられ、また、PKA 刺激により遅延 Na<sup>+</sup>電流の有意な増加を認めた。これらの結果は、エピネフリン負荷による QT 延長という臨床所見と合致した。以上のことより、本変異が患者におけるエピネフリン誘発性 QT 延長と洞結節機能不全がオーバーラップした臨床所見と関連している可能性が示唆された。</p> <p>エピネフリン誘発性 QT 延長は LQT3 としては非典型的であり、本研究では <i>SCN5A</i>-V2016M 変異が、運動またはエピネフリン負荷時の QT 延長を引き起こす新たな遺伝子異常である可能性を示した。また、一部の LQT3 症例において β 遮断薬が有効であることが報告されており、本研究結果は LQT3 の治療薬選択に関する新たな知見になり得ると考えられた。</p> <p>したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 28 年 2 月 18 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日：            年    月    日 以降			